

ニューラルネットワークによる薬物の構造活性相関に関する研究

著者	青山 智夫
号	321
発行年	1991
URL	http://hdl.handle.net/10097/15320

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文題目 ニューラルネットワークによる薬物の構造活性相
関に関する研究

(主 査)

論文審査委員 教授 山 中 宏 教授 原 田 一 誠

教授 鈴 木 康 男 教授 川 添 良 幸

論文内容要旨

ニューラルネットワークはニューロコンピュータを構成する演算素子であり、脳における神経細胞（ニューロン）の情報伝達機構を模した情報処理方式である。

1943年、McCulloch と Pitts はニューロンの動作に関して次のようなモデルを提案した。ニューロンは興奮すると出力側の軸策にパルスを出し、興奮していないときはほとんどださない。1つのニューロンは他の多くのニューロンから受け取った刺激の総和がその細胞ごとに決められた閾値を越えると興奮し、別のニューロンにパルスを送る。これは形式ニューロンモデルと呼ばれている。

1949年、Hebb はニューロン間の結合部（シナプス）は刺激を伝えたとき結合強度が増加しさらに刺激が伝えやすくなり、この神経回路の可塑性が認識や学習の基になっていると主張した。このシナプス強化則（Hebbian rule）を形式ニューロンモデルに適用し、ニューロン間の結合方式を吟味したものが今日のニューラルネットワークの基本原理である。

このようにニューラルネットワークの基本的考え方は通常のデジタルコンピュータ（Neumann型コンピュータ）と同じ時代にさかのぼる。その後デジタルコンピュータの急速な発展のためニューラルネットワークの重要性が少なくなったが、少数の研究者によって基礎的な研究は続けられてきた。

Neumann 型コンピュータは基本的な演算を順序だてて実行することによって情報処理を行なう直列情報処理であり、近年この構造に由来する本質的な能力限界が問題になっている。一方、ニューラルネットワークの動作は典型的な並列分散処理であり、最近第6世代のコンピュータに向け、デジタルコンピュータのボトルネックを解決するかもしれないという期待のもとにニューラルネットワークが注目をされている。

ニューラルネットワークは通常の直列情報処理コンピュータに対比したコンピュータハードウェア構造の名称である。幸い、ほとんどのニューラルネットワークの動作は通常のコンピュータ上でシミュレートできる。また、シミュレーションの方がニューラルネットワークの構造を容易に変更できるので応用研究には適切である。

ニューラルネットワークはニューロンの結合によって形成され、その結合方式にはパーセプトロン型、ホップフィールド型、ボルツマンマシン型がある（図1、○はニューロンでシミュレーションでは0から1までの数値をとる）。

パーセプトロンは1957年に Rosenblatt によって自己組織化（即ち、学習）のモデルとして提出された。これは単純パーセプトロンと呼ばれている。この方法は当時かなりの注目をあびたが、1969年、Minsky と Papert は単純パーセプトロンの動作の理論的限界を示したため、その後

10数年間ほとんど研究されなくなった。しかし、最近（1987年）、パーセプトロン素子に逆伝播（backpropagation）学習法を適用することによって Minsky らの指摘した問題は解決された。加えてパーセプトロン型ニューラルネットワークには予想した以上のパターン識別能力があることがわかり、その特性の基礎的および応用研究が再開された。

望ましい医薬品を効率よく開発するため、薬物の構造活性相関が研究されている。主な手法として重回帰分析法が用いられてきた。この方法は誤差の正規分布性と構造パラメータの1次結合性を仮定しているため、それらの仮定の正当性および母集団の大きさの確保など本質的な困難がある。

一方、化合物は1種のパターンとみることで生物活性と化学構造との関係はパターン認識の1つとして捉えることができる。したがって、最近パターン認識の手法の適用が試みられ、2群パターン分類法、最短距離法、適応最小2乗法（ALS）法などが提出されている。

申請者は、パーセプトロン型ニューラルネットワークの比類ないパターン認識能力に着眼し、薬物の構造活性相関研究への適用を目的に動作特性の基礎および応用研究を行い、医薬品開発におけるその有効性を示すことができた。

研究成果

パターン認識ではパターン群の非線形分離機能が要求され、それを実現するためにニューラルネットワークは3層以上の階層的構造が必要となる。種々のニューラルネットワークのうちこの条件を満足し、有効な学習則を持ちかつ高速処理が期待出来るものはパーセプトロン型ニューラルネットワークである。

申請者は初めにパーセプトロン型ニューラルネットワークの学習則を解析し、その性質を検討した。すなわちニューラルネットワークで扱うデータは0～1区間の実数値に限定されるため、この区間に薬物の構造活性データをスケールしなければならない。学習データの数少なく（数個以下）かつスケーリングについて対称性を満足していないときには、ニューラルネットワークの分類に軽微な偏りが見られた。この偏りは修正可能であるが、実際に薬物の構造活性相関に適用する場合、学習データ数が少なくとも数十に及ぶためその偏りは無視できることを示した。

構造活性相関への予備実験として、データに曖昧さの少ないノルボルナン誘導体の¹³C-NMR chemical-shift 値と endo/exo 異性体の関係を用いて学習および予測能力を検討した。その結果 chemical-shift と endo/exo の関係を100%正しく学習することができ、未学習データについてもほぼ正しく（正答率94%）endo/exo 異性体を予測し、学習機械法およびクラスター分析法の85%を超えた。

この方法をマイトマイシン誘導体の制癌活性、アリルアクロイルピペラジン誘導体の抗高血圧

活性と分子構造データの関係に適用した。マイトマイシン誘導体で100%，アリルアクロイルピペラジン誘導体で90%の高率で相関関係を正しく認識できた。これらの結果は，現在もっとも信頼性の高いと言われている適応最小2乗法（ALS法）のマイトマイシン誘導体に対する94%，または62～76%を凌ぐものである。さらにマイトマイシン誘導体の1部のデータを除外してネットワークの学習を行い，そのネットワークを用いて除外した未知データの生理活性強度を予測したところ，5段階分類において75%の正答率で生理活性等級を予測した。

申請者は定量的な構造活性相関を求めるために，パーセプトロン型ニューラルネットワークの出力層のニューロンの数を1つにし，0～1の連続値をとらせた新型のニューラルネットワークを考案した。このネットワークの動作を解析し，その動作は非線形重回帰分析（nonlinear multiregression analysis）法のそれに一致することを示し，MR型ニューラルネットワークと命名した。

本法をカルボキノン誘導体の制癌作用，およびベンゾジアゼピン誘導体の抗不安作用と分子構造データとの関係に適用した。分子構造パラメータと生理活性強度について，ニューラルネットワークは重回帰分析法に比べて分散値で1.3～3.8倍強く関連性をつけることができた。

leave-N-out法（N=1～10）により推測機能を調べたところ，データ中に矛盾の少ない場合にはニューラルネットワークは重回帰分析法よりも正しい推測を行う。しかし，データに自己矛盾が多い場合は，ネットワークが矛盾自体を規則として学習に取り込むため，未学習データに対する推測はデータの線形性を仮定した従来の重回帰分析法に及ばないことがある。前者の場合がカルボキノン誘導体で，後者はベンゾジアゼピン誘導体で見いだされた。

データに実験誤差が多い場合，重回帰分析法では決定係数が低く構造活性相関の結果が信頼出来ない。申請者はニューラルネットワークの特性を用いて高い決定係数を保つ相関計算法を考案した。

重回帰分析では因果関係を示す係数として偏相関係数を用いる。MR型ニューラルネットワークの処理は重回帰計算の非線形拡張であるため，偏相関係数をニューラルネットワークで計算するアルゴリズムをつくることが出来る。ニューラルネットワークを十分に学習させて教師データとネットワークの出力を完全に一致させ，かつ非線形パラメータを制御して線形ネットワーク動作に近づけると，重回帰分析から計算される偏相関係数とほとんど一致する値が得られることが判った。この方法は重回帰分析法を拡張したもので理論的には明快であるが，数値的なゆらぎによる係数の再現性を保つためには，通常の学習よりネットワークの学習を10倍以上厳密に行わなければならないと実用には困難である。

そこでニューラルネットワークに入力されるデータの微小変化を追跡し，出力と入力データの比を求める新しい方法を考案した。この方法において不飽和型のニューロン動作関数を導入し，

学習方程式に「ニューロンの疲労」という概念を取り入れた。この方法は前者に比べ、20倍程度高速に計算でき学習回数の異なりによる計算結果のゆらぎが無く、再現性に優れている。このように計算された入力、出力間の相関因子は重回帰分析計算の偏相関係数と正しく対応する。すなわちニューラルネットワークを用いた入力-出力間の相関計算の新しいインデックスを導入した。

パーセプトロン型ニューラルネットワークに、学習という自己組織構築状態と同時に形成した自己組織の1部を消去する（忘却）状態をも取り入れることができる。この2つの状態を混合し、学習も忘却も成立しない状態をニューロシミュレータで実現する。すなわち、不十分に学習したニューラルネットワークに交互に学習と忘却の両状態を取らせると、シナプス強化則に従いニューラルネットワーク内のニューロン間の大部分の結合は淘汰され、重要な結合だけが残りがつ強化される。この結果、活性強度等出力を決定する入力層のニューロンを定めることができることがわかった。この方法を再構築学習と命名する。

再構築学習法を、ノルボルナン誘導体の¹³C-NMR chemical-shift 値と置換基の endo/exo 配向性の関係に適用したところ、置換基から最も近い位置にある2つの炭素原子に関するデータを受け入れているニューロンに関する結合が置換基の配向性に関係していることが示された。またマイトマイシンおよびアクリルアクロイルピペラジン誘導体の構造活性データに適用し、薬理作用発現の構造因子を抽出することができた。

まとめ

申請者はニューラルネットワークの比類ないパターン認識能力に着目し、その方法を構造活性相関研究へ導入した。ニューラルネットワークの動作の理論的解析を行なった結果、分類動作はALS法の動作を含み、fittingは重回帰分析法を含むことがわかり、従来解析困難とされていたニューラルネットワークの動作に理論的裏付けを与えることができた。ニューラルネットワークの実用性を高めるために、つぎのような新たな方法を導入した。すなわち、(1) 分類において入力および出力層のニューロン間の関係を明確にするため、学習と同時に忘却過程をも取り入れた再構築学習法、(2) QSAR研究のため非線形重回帰分析法の動作を示すMR型ニューラルネットワーク、(3) 線形動作を任意の割合で含ませることのできる動作関数、(4) 不飽和シグモイド関数、(5) ニューロン疲労の概念を導入した学習法を考案した。これらの方法を用いた結果を、従来の方法での結果と比較し、等級分類、QSAR、および活性の予測において、ニューラルネットワークは遙かに優れた方法であることを確認した。さらに、ニューラルネットワークには曖昧なデータを扱えることとノンパラメトリックであることの利点がある。難点は学習に時間がかかることである。これはニューロコンピュータを通常のコンピュータにシミュレートしているためで、ニューロチップ等の利用でこの問題は解決されるものと思われる。

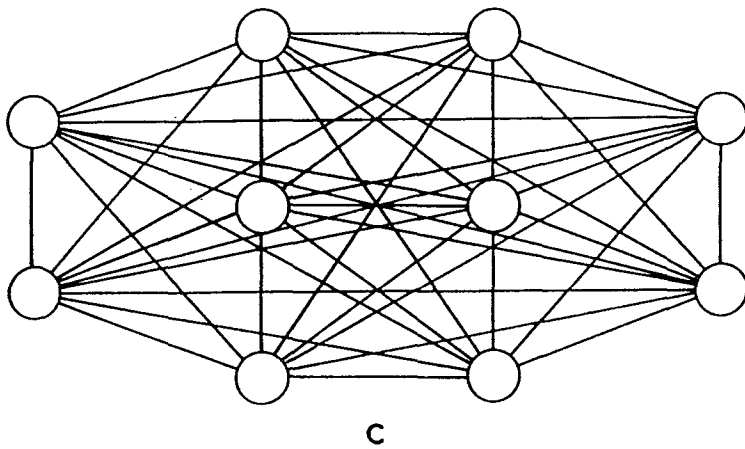
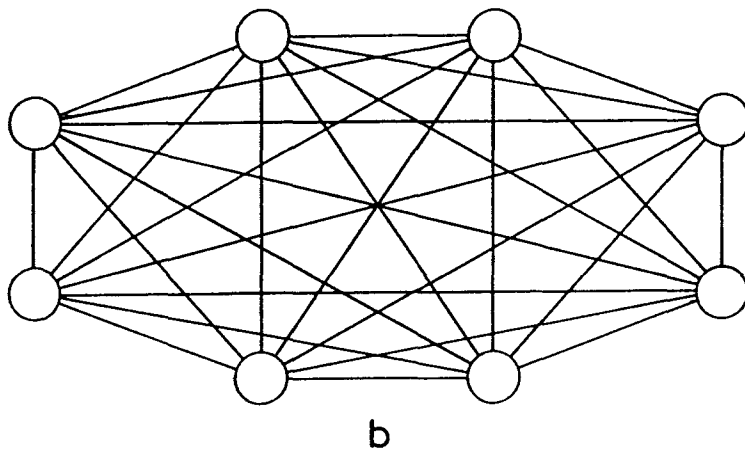
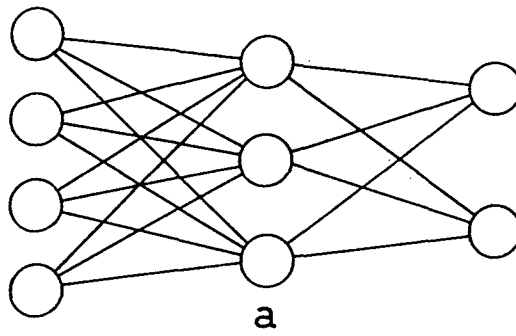


図1 ニューラルネットワークの結合方式

- a. パーセプトロン型 b. ホップフィールド型
c. ボルツマンマシン型

審 査 結 果 の 要 旨

新しい薬物の探索合成を進めていく場合、分子構造と薬理活性の関連を、化合物の物理的・化学的定数に基づいて解析し、それを次の分子設計に活用するのが、近年採用されている方法である。しかし、薬理作用の発現要素は極めて複雑であり、この作業に電子計算機を導入し統計的なデータ処理を行なっても、十分な解析ができず、作用分子設計は研究者の経験に基づく勘に頼らざるを得ないのが現状である。

一方最近、情報処理についてニューラルネットワークと呼ばれる方法が、情報科学の分野で開発された。これは脳における神経細胞の情報処理、すなわち神経回路モデルを電算機の基本素子として採用する方法であり、原因と結果が非線形的に結ばれている現象の解析に威力を発揮することが認められている。

論文提出者青山智夫氏は、この背景から、世界に先がけてニューラルネットワークの方式の1つである階層型（パーセプトロン型）を薬物の構造－活性相関に適用する研究を行ない、本法が極めて有効なことを立証した。今回提出の学位論文は、その成果をまとめたものであり、5つの章から構成されている。第1章はニューラルネットワークが、生体のように極めて複雑な系における情報処理に何故適しているかを述べたものであり、いわば序論である。第2章は本研究で採用した階層型ネットワークの基本動作、およびこの方法と従来から論じられている適応最小2乗法や重回帰分析法の構造－活性相関についての優劣を述べたものであるが、その論旨は明快で、説得性に富むものである。第3章は、ニューラルネットワークを構造－活性相関へ適用する際の方法の細分を定義し、適用特性を解析したものである。ニューラルネットワークの非線形動作の特徴が明確に述べられている。第4章は、この方法の応用例を具体的に示したものである。ノルボルネンにおける ^{13}C -NMRの化学シフトからの立体構造の予測、およびマイトマイシン、カルボキノン、アクロイルピペラジン、ベンゾジアゼピン等の薬物についての解析結果が例示されている。論文提出者が採用した手法の優秀性が理解できる。第5章は、情報科学の立場から、提出者の方法論の長所を従来法と比較しながら検証したものであり、併せて今後の展開に対して追求すべき部分をも明示してある。

以上概括したように、本論文中に示された研究は、新しい薬物の創製について、多年の懸案である“作用分子設計の方法”に光明を投ずる有効な手段を提案したものであり、極めて独創性の高いものである。

よって、本論文を薬学領域における学位論文として十分な内容を持つものと認定する。